



# 非侵襲的胃酸分泌能測定法としての $^{13}\text{C}$ 標識炭酸力 ルシウム呼気試験の有用性についての検討

著者	新海 洋彦
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第15653号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/58397">http://hdl.handle.net/10097/58397</a>

博士論文

非侵襲的胃酸分泌能測定法としての $^{13}\text{C}$  標識炭酸カルシウム  
呼気試験の有用性についての検討

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

内科病態学講座消化器病態学分野

新海洋彦

## 要約

## 研究背景

安定同位体  $^{13}\text{C}$  を用いた呼気試験は、その簡便性、安全性から *H. pylori* 診断用の  $^{13}\text{C}$  標識尿素呼気試験を始め、多くが臨床的に応用されている。 $^{13}\text{C}$  標識炭酸カルシウム( $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$ )は中性の水にはほとんど溶解しないが、塩酸などの強酸と反応して  $^{13}\text{C}$  標識二酸化炭素( $^{13}\text{CO}_2$ )を発生する( $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3 + 2\text{HCl} \rightarrow \text{CaCl}_2 + ^{13}\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ )。よって経口的に  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  が投与された場合、胃内の酸と反応して  $^{13}\text{CO}_2$  が発生し、発生した  $^{13}\text{CO}_2$  は速やかに胃壁から吸収され、体循環を流れて呼気中に排出されることが推測される。この反応は酸の存在に依存するため、呼気中の  $^{13}\text{CO}_2$  を測定することで、胃内酸度を測定・評価できる可能性がある。

## 研究目的

非侵襲的に胃内酸度を測定する方法として、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  を用いた呼気試験が有用であるかどうかを検討することを目的とした。

## 研究方法

*H. pylori* 陰性健康成人 6 例(男性 5 例、女性 1 例)に対して内視鏡を用いて空腹時の貯留胃液を採取し、採取した胃液に対して滴定を行い、胃内酸度を測定した。貯留

胃液採取 2 時間後に、用量を変えた  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  (20mg、50mg、100mg、200mg、500mg、1000mg) と 0.5% carboxymethyl cellulose sodium 溶液 50ml の懸濁液を服用し、所定の時間(内服前、内服後 5 分、10 分、15 分、20 分、25 分、30 分、40 分、50 分、60 分、80 分、100 分、120 分)における呼気を採取した。呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  を赤外分光分析装置にて測定し、各呼気時間における  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値を算出し、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  の用量相関性、また  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験と貯留胃液の胃内酸度との関連性について検討を行った。次に、胃酸分泌刺激状態下における胃内酸度と  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験との関連性を検討するために、19 名の成人男性に対して内視鏡的ガストリン刺激試験(endoscopic gastrin test: EGT)とガストリン刺激  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験を行った。ペンタガストリン筋注 20 分後に  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  500mg を服用し、所定の時間(内服前、内服後 2 分、4 分、6 分、8 分、10 分、12 分、14 分、16 分、18 分、20 分、25 分、30 分、40 分、50 分、60 分、80 分、100 分、120 分)における呼気を採取した。呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  を赤外分光分析装置にて測定し、各呼気時間における  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値を算出し、EGT により得られた 10 分間のペンタガストリン刺激下胃酸分泌量(EGT 値、mEq/10 min)との関連性について検討を行った。次に、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験が胃内酸度の変化を反映するかどうかを検討することを目的に、4 名の健康成人男性に対して、胃酸分泌を十分に抑制する量のプロトンポンプ阻害薬(proton pump inhibitor: PPI)を 7 日間投与したあとの EGT とガストリン刺激  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験を行った。

## 研究結果

$\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  用量と呼気中  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  最大濃度( $\text{Cmax}$ )との間に相関を認め、特に  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  の用量が 200mg までの間で相関係数  $R=0.87$  と強い相関を認めた。また  $\text{Cmax}$  と貯留胃液の胃内酸度との間に強い相関を認めた( $R=0.95$ )。このことは  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験が胃内酸度を鋭敏に反映することを示唆している。ペンタガストリン刺激  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験と EGT の間で相関を認め、特に内服後 20 分における  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値と EGT 値の間で、 $R=0.79$  と良好な相関関係を認めた。ガストリン刺激  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験の再現性は変動係数  $\text{CV}=0.11$  と比較的良好であった。PPI 投与により、 $\Delta^{13}\text{CO}_2$  呼気反応は抑制され、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験は胃内酸度の変化を鋭敏に反映することが示唆された。

## 結論

$\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験は胃内酸度を鋭敏に反映しており、非侵襲的に胃酸分泌能を測定する検査法として有用である。さらに臨床的に PPI などの酸分泌抑制剤の効果判定などに応用できる可能性が示唆された。

## 研究背景

食道胃酸逆流症(Gastro-esophageal reflux disease: GERD)は欧米では広く知られている疾患である<sup>1-3)</sup>が、近年、日本でも GERD 患者は増加しており<sup>4-7)</sup>、2005 年に報告された GERD 研究会による全国多施設共同研究では、初回内視鏡患者 3608 名のうち、GradeA 以上の逆流性食道炎は 16.7%に認められたと報告されている<sup>6)</sup>。GERD の発生に胃酸は重要な役割を果たしていて、胃酸を抑制することが GERD 治療の主要なアプローチである。さらに患者の QOL を高めるためには、速やかな症状消失が望まれ、より強力に、かつより速やかに胃酸を抑制することが必要である<sup>8)</sup>。プロトンポンプ阻害薬(Proton pump inhibitor; PPI)は強力な胃酸分泌抑制作用を有し、GERD 治療の第一選択薬として用いられているが、PPI による GERD 治療の成否は胃酸分泌を十分に抑制できるか否かに影響されることが知られている。

また、胃内酸度は疾患毎に異なることが報告されており、例えば十二指腸潰瘍患者やゾリンジャー・エリソン症候群ではしばしば高酸状態を示す。一方、悪性貧血や慢性胃炎、胃癌患者では低酸から無酸状態であることが報告されている<sup>9)</sup>。このように胃酸関連疾患の病態解明や治療方針を立てる上で、胃内酸度を把握することは重要である。

従来の胃内酸度の評価法は、経鼻胃管を胃内に留置し、数時間にわたり胃酸を持続的または断続的に吸引、採取する方法が標準的である<sup>10,11)</sup>。しかしながら、この方

法では、経鼻胃管の留置が長時間におよぶため、患者の不快感が強く、また酸分泌抑制剤投与時などの胃酸分泌抑制状態下では、胃液採取が困難であり、一般臨床において広く普及しているとは言い難いのが現状である。そこで、より簡便で非侵襲的に胃内酸度を評価する方法として、我々は、以前に内視鏡を用いた方法として内視鏡的ガストリン刺激試験(endoscopic gastrin test: EGT)を報告した<sup>12)</sup>。この方法は、従来のガストリン刺激による胃内酸度測定法をより簡便に改良したものであり、内視鏡観察と同時に胃酸分泌能を評価することが可能である。さらに EGT は従来法と高い相関関係を示し(相関係数  $R=0.92$ )、また再現性の高い検査法である(変動係数  $CV=0.06$ )。しかしながら、内視鏡検査は患者に対して、ある程度の侵襲性、苦痛を伴う検査であるため、EGT を頻回に繰り返し行うことは容易ではない。そこで、より低侵襲性の胃内酸度測定評価法の開発が望まれる。

安定同位体  $^{13}\text{C}$  は非放射性物質であり、 $^{13}\text{C}$  を用いた呼気試験は、その安全性と簡便性から、*H. pylori* 感染診断のための  $^{13}\text{C}$  標識尿素呼気試験<sup>13)</sup> の他、臨床研究にも広く使用されている。 $^{13}\text{C}$  標識炭酸カルシウム( $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$ )は、制酸剤、食品添加物として使用されている炭酸カルシウム( $\text{CaCO}_3$ )を安定同位体  $^{13}\text{C}$  で標識したもので、中性の水には殆ど溶けないが、塩酸( $\text{HCl}$ )等の強酸と反応して  $^{13}\text{C}$  標識二酸化炭素( $^{13}\text{CO}_2$ )を放出する( $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3 + 2\text{HCl} \rightarrow \text{CaCl}_2 + ^{13}\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ )。経口的に  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  が投与された場合、胃内の酸と反応して  $^{13}\text{CO}_2$  が発生し、発生した  $^{13}\text{CO}_2$  は速やかに胃

壁より吸収され、体循環を流れて肺から呼気中に排出されることが推測される。この反応から、呼気中に排出された  $^{13}\text{CO}_2$  は胃内酸度を反映することが推測され、呼気中に含まれる  $\text{CO}_2$  中の  $^{13}\text{CO}_2$  量( $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  比)を赤外分光分析装置を用いて測定することにより、胃内酸度を測定・評価できることが期待される。さらに、PPI 服用後の呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  量は、PPI 服用前と比較して、胃内酸度の変化を反映して、低下する可能性がある。

## 研究目的

非侵襲的に胃内酸度を測定する方法として、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  を用いた呼気試験が有用であるかどうかを検討することを目的とした。第一に、胃酸分泌無刺激空腹時状態下での  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  の呼気反応と胃内酸度の関連性について検討を行った。第二にガストリンによる胃酸分泌刺激状態下において同様の検討を行った。また、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験の再現性について胃酸分泌無刺激空腹時状態下およびガストリンによる胃酸分泌刺激状態下での検討を行った。最後に  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験が PPI 投与による胃内酸度の変化を反映するかどうかの検討を行った。

## 研究方法

### 研究プロトコール



前日夜間より絶食とした *H. pylori* 陰性健康成人 6 例(平均年齢  $23.0 \pm 1.3$  歳、男性 5 例、女性 1 例)に対して内視鏡を用いて空腹時の貯留胃液を吸引採取し、採取した胃液に対して滴定を行い、貯留胃液の胃内酸度(mEq)を測定した。次に内視鏡による貯留胃液採取終了後 2 時間後より、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験を施行した。 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験の実施手順を以下に示す。まず、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  服用前の呼気を 2.6L 採取した。次に  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$ ( $^{13}\text{C}$ -Calcium Carbonate, Cambridge Isotope Laboratory; USA) の用量を 20mg、50mg、100mg、200mg、500mg、1000mg と変えたものと 0.5%carboxymethyl cellulose sodium 溶液 50ml の懸濁液を服用し、内服後 5 分、10 分、15 分、20 分、25 分、30 分、40 分、50 分、60 分、80 分、100 分、120 分における呼気を各時間で 300ml ずつ採取した。採取した呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  を赤外分光分析装置(POCone; Otsuka Electronics Co., Ltd, Hirakata, Japan)にて測定し、各呼気採取時間における  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値を後述する方法で算出した。この内視鏡による貯留胃液の吸引検査とその後に行き続いて行う  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験は、両試験を 1 セットとして、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  の至適投与量を決定するために、各人につき  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  の用量を変えて計 6 セット施行(各人につき貯留胃液の内視鏡検査計 6 回、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験計 6 回)した。一連の試験は washout 期間として 7 日以上の間隔を空けて施行した。得られたデータから  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  の用量相関性、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験と貯留胃液の胃内酸度との関連性について検討を行った。

次に、胃酸分泌刺激状態下における胃内酸度と  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験との関連性を検討するために、男性 19 名(平均年齢  $39.8 \pm 18.0$  歳、健康成人 14 名、慢性胃炎患者 5 名)に対して内視鏡的ガストリン刺激試験(endoscopic gastrin test: EGT)とガストリン刺激  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験をそれぞれ別の日に施行した。EGT の手順を以下に示す。

まず、ペンタガストリン(pentagastrin; Sigma, St.Louis, Mo, USA)  $6\mu\text{g}/\text{kg}$  を筋肉注射し、筋肉注射後 20～30 分の間に新たに分泌される胃液を通常内視鏡観察下に回収した。採取した胃液について pH7.0 を滴定終末点とし、滴定に必要とした NaOH 溶液の量を測定して、EGT により得られた 10 分間の胃酸分泌量(EGT 値、 $\text{mEq}/10 \text{ min}$ )を算出した。続いてガストリン刺激  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験の手順を示す。まず、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  服用前の呼気を 2.6L 採取した。次にペンタガストリン  $6\mu\text{g}/\text{kg}$  を筋肉注射し、筋肉注射後 20 分後に  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3 500\text{mg}$  を服用した。 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  服用後 2 分、4 分、6 分、8 分、10 分、12 分、14 分、16 分、18 分、20 分、25 分、30 分、40 分、50 分、60 分、80 分、100 分、120 分における呼気を採取し、採取した呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  を赤外分光分析装置にて測定し、各呼気時間における  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値を算出した。各試験で得られたデータを比較し、酸分泌刺激状態下における胃内酸度とガストリン刺激  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験との関連性を検討した。また、再現性を検討するために、4 名の健康成人男性でガストリン刺激  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験を繰り返し行った。

最後に、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験が胃内酸度の変化を反映するかどうかを検討することを目的に、健康成人男性 4 名に対して、胃酸分泌を十分に抑制する量の PPI(ラベプラゾール 20mg/日)を 7 日間投与した。PPI 投与前後において、それぞれ EGT とガストリン刺激  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験を行い、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験が胃内酸度の変化を反映するかどうかを検討した。

本研究は東北大学医学部の倫理委員会にて承認を得て行われた。全ての対象者には本研究の目的、意義、方法を十分に説明し、文書により同意を得た(倫理委員会番号 2010-392)。

## 呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 分析

各呼気サンプルにおける  $^{13}\text{CO}_2$  濃度は赤外分光分析装置(POCone; Otsuka Electronics Co., Ltd, Hirakata, Japan)を用いて測定した。 $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  比は  $\delta^{13}\text{C}$  値(permil, ‰) で表した。標準ガスは石灰石由来の炭酸ガス(the Pee Dee Belemnite Limestone standard; PDB)を用いた。 $\Delta^{13}\text{C}$  値(‰)を以下の公式より算出した。

$$\delta^{13}\text{C} (\text{‰}) = \frac{[(^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2)_{\text{sample}} - (^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2)_{\text{PDB}}]}{(^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2)_{\text{PDB}}} \times 1000$$

$$\Delta^{13}\text{C}(\text{‰}) = \delta^{13}\text{C}_t - \delta^{13}\text{C}_0$$

$$\Delta^{13}\text{C} : \delta^{13}\text{C} \text{ 値変化量}(\text{‰})$$

$$\delta^{13}\text{C}_t : \text{試薬投与後 } t \text{ 時間での } \delta^{13}\text{C} \text{ 値}(\text{‰})$$

$\delta^{13}\text{C}_0$ : 試薬投与後 0 時間での  $\delta^{13}\text{C}$  値(‰)

身長、体重による  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値の補正法( $^{13}\text{C}$  排出率)

$^{13}\text{C}$  排出率(%Dose/hr)は以下の公式より算出した<sup>27)</sup>。

$$\% \text{Dose/hr} = \frac{\Delta^{13}\text{C} \times V_{\text{CO}_2} \times R_{\text{PDB}} \times \text{MW} \times 10}{A \times \# \times \text{APE}}$$

$$V_{\text{CO}_2} = 300 \times (W^{0.5378} \times H^{0.3964}) \times 0.024265$$

$\Delta^{13}\text{C}$ :  $\delta^{13}\text{C}$  変化量(‰)

$V_{\text{CO}_2}$ :  $\text{CO}_2$  生成速度(mmole/hr)

$R_{\text{PDB}}$ : PDB 標準ガスの  $^{13}\text{C}$  存在比=0.01123726

MW: 試薬の分子量(g/mole)

A: 試薬の投与量(mg)

#: 試薬分子中の標識炭素数(個)

APE:  $^{13}\text{C}$ -enrichment(atom%)

W: 体重(kg)

H: 身長(cm)

統計

胃内酸度は、胃内の塩酸濃度(mEq/ml) × 胃液量(ml)と定義した。EGT により得られた 10 分間のペンタガストリン刺激下胃酸分泌量(EGT 値)は mEq/10 min で表した。データは平均±標準偏差(SD)で表した。呼気テストの結果は呼気採取時間 120 分における最大  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値(Cmax)、もしくはある採取時間における  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値と定義した。Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub> の用量と Cmax の検討には線形回帰分析を用いた。Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub> 呼気試験と EGT の相関性についても線形回帰分析を用いた。各試験の再現性は変動係数(coefficient of variation: CV)を用いて検討した。

## 研究結果

Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub> 投与後の呼気中  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  時間曲線を図 1 に示す。Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub> の用量が増加するにつれて、発生する  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値も増加した。Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub> の投与量が 20mg、50mg、100mg、200mg、500mg の場合、 $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値は投与後 10 分以内に急速に増加してピークに達し、その後漸減した。1000mg の Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub> が投与された場合、 $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値は同様に投与後 10 分以内に急速に増加してピークに達したが、投与後 40 分までは平衡状態となり、その後むしろ漸増した。これは胃内の酸と完全に反応するのに必要な量よりもさらに多くの Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub> が投与されたためと思われ、反応しきれずに余った Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub> が胃内に貯留し、時間が経つにつれて新たに生じた胃酸と反応した結果と思われる。次に Cmax と Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub> 用量の用量相関性について図 2 に示す。Cmax は

Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub> 用量が 200mg までは Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub> の用量に比例して増加し(R=0.87)、Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub> 用量が 200mg を超えると、C<sub>max</sub> はほぼプラトーに達した。この結果から、少なくとも Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub> 用量が 200mg までは、呼気反応と Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub> 用量との間に用量比例性を認めたため、その最高用量である 200mg を胃酸分泌無刺激状態下における Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub> の至適投与量であると考え、今回の検討で使用することにした。また、Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub>200mg 投与時において、C<sub>max</sub> と貯留胃液の胃内酸度との間に強い相関を認めた(R=0.947)。この相関関係は方法の項で記述した方法を用いて Δ<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 値を身長、体重で補正することにより、わずかながらもさらに良好な相関を示した(R=0.951、図 3)。この補正式は、CO<sub>2</sub> 生成速度(mmol/hr)を考慮したものであり、CO<sub>2</sub> 生成速度が身長、体重によって規定されるため、身長、体重で補正した Δ<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 値を用いた方がよりよい結果になったものと思われた。そこで、以降の Δ<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 値は身長、体重で補正したもの(%dose/hr)を用いて評価した。この結果から、Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub> 呼気試験は空腹時の胃内酸度を鋭敏に反映することが示唆された。しかしながら、空腹時状態における貯留胃液の胃内酸度自体の再現性が CV=0.74 と低いため、空腹時状態における Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub> 呼気試験の再現性も低かった。そこで、Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub> 呼気試験の再現性を高めるために、ペンタガストリンを用いて胃酸分泌刺激状態で Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub> 呼気試験を行った。ペンタガストリンは胃酸分泌刺激物質であり、ペンタガストリン使用による最大酸分泌能の再現性は高いことが報告されている<sup>15)</sup>。また、我々の以前の検討<sup>12)</sup>では、

EGT 値の平均値は 3.6 mEq/10 min であった。一方、今回の貯留胃液の胃内酸度の検討では、胃酸分泌無刺激状態下での貯留胃液の胃内酸度の平均は 1.4mEq であった。そのため、ペントガストリンによる胃酸分泌刺激状態では約 2.5 倍の  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  用量が必要になると考え、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$ 500mg を使用することにより、ペントガストリンによる胃酸分泌刺激状態下における  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  の用量と発生する  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値の相関関係は保たれると考えた。

$\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$ 500mg 投与時のペントガストリン刺激下  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  時間曲線を図 4 に示す。ペントガストリン刺激下では  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値は急激に増大し、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  投与後 10 分以内にピークを迎え、漸減していった。胃酸分泌無刺激状態での  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験及び、ペントガストリン刺激状態下での  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験の両方を行った 4 名の健常成人男性では、ペントガストリン刺激下における  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値は胃酸分泌無刺激状態の  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値と比較し、常に高値を示し、またペントガストリン刺激下の  $\text{Cmax}$  は胃酸分泌無刺激状態の  $\text{Cmax}$  の約 2.7 倍であった(データ非掲載)。ペントガストリン刺激状態下における  $\text{Cmax}$  は EGT 値とよく相関し、 $R=0.72$  であった(図 5A)。このペントガストリン刺激状態下における  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験と EGT の良好な相関関係は、 $\text{Cmax}$  だけではなく、任意の測定時間における  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値と EGT 値の間でも認められた。とくに  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  投与後 20 分における  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値は EGT 値と最も良い相関関係を示し、 $R=0.79$  であった(図 5B)。さらに 4 名の健常成人でペントガストリン刺激

Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub>呼気試験を繰り返し行い、再現性を検討した。その結果、ペンタガストリン刺激 Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub>呼気試験の再現性は CV=0.11 と良好であった(図 6)。

4 名の健常成人男性に対して、ラベプラゾール 20mg/日を 7 日間投与した後に行ったペンタガストリン刺激下 Δ<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 時間曲線を図 7 に示す。ラベプラゾール投与前の Δ<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 値と比較し、ラベプラゾール投与後の Δ<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 値はどの測定時間においても明らかに減少し、ほぼゼロに近い値を示した。Cmax はラベプラゾール投与により 61.6±7.5 %dose/hr から 8.1±5.8 %dose/hr に減少した。一方、平均 EGT 値はラベプラゾール投与により、3.7±1.5 mEq/10 min から 0.17±0.25 mEq/10 min に減少しており、Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub>呼気試験は PPI 投与による胃内酸度の変化を反映していた。

## 考察

本研究では Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub>呼気試験が、胃内酸度を定量的に測定できることを示した。Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub>呼気試験は貯留胃液の胃内酸度をよく反映しており、ペンタガストリン刺激状態における Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub>呼気試験は良好な再現性を示し、最大酸分泌能(EGT)とよく関連した。さらに、ペンタガストリン刺激 Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub>呼気試験は PPI 投与による胃内酸度の変化を鋭敏に反映した。

Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub>呼気試験の Cmax と貯留胃液の胃内酸度は R=0.95 と良好な相関関係を示した。このことは、Ca<sup>13</sup>CO<sub>3</sub>呼気試験は測定時点における空腹時胃内酸度をよく反映



していることを示唆している。 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$ は水にはほとんど溶けないが、胃内の酸と速やかに反応して $^{13}\text{CO}_2$ を発生させる特性がある。発生した $^{13}\text{CO}_2$ は速やかに胃壁より吸収され、そのほとんどが呼気中に排出されるため、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$ 呼気試験の呼気反応と貯留胃液の胃内酸度との間に高い相関関係を認めたと考える。これらの結果は Inada ら<sup>16)</sup>によって報告されたラットを用いた研究結果と一致している。Inada らは、ラットに対して PPI およびペンタガストリン投与を行い、その投与前後における $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$ 呼気試験を行うことで、呼気中 Cmax と貯留胃液の胃内酸度との間に極めて良好な相関関係を認めたことを報告している( $R=0.994$ )。胃内で発生した $^{13}\text{CO}_2$ の一部は、食道から咽頭を経由して排出される可能性があるが、今回の $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$ 呼気試験の検体採取中、すべての被験者において嗶気は認めなかった。さらに、Inada らは、ラットに対して $^{13}\text{CO}_2$ ガスを胃内に直接投与した場合の $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 時間曲線と、同量の $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$ を投与した場合の $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 時間曲線はほぼ一致していたと報告しており、投与された $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$ は胃内で速やかに反応して、 $^{13}\text{CO}_2$ を発生させ、発生した $^{13}\text{CO}_2$ は速やかに胃壁より吸収され、呼気中から排出されることが示唆される。つまり、発生した $^{13}\text{CO}_2$ は、そのほとんどが胃壁より速やかに吸収されるため、食道から咽頭を経由する経路は無視できるものと思われた。以上より、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$ 呼気試験は非侵襲的に胃内酸度を定量的に測定できる方法となりうると考える。

良好な再現性は新しい検査法を確立するうえで、必須の条件である。しかしながら、胃酸分泌無刺激状態下における胃内酸度測定検査では良好な再現性を得ることは難しいことが知られている<sup>17)</sup>。無刺激状態での胃内酸度は日常生活のなかでも、刻一刻と変動するものであるからである。本検討においても、胃酸分泌無刺激状態下における貯留胃液の胃内酸度の再現性は低かった(CV=0.74)。そのため、胃酸分泌無刺激状態下において  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験を繰り返し行った場合、各  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験はその検査時点における胃内酸度を反映しているものの、胃内酸度自体の再現性が乏しいため、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験の結果も変動するものと考えられた。実際に健常成人男性 1 名に対して、胃酸分泌無刺激状態下における  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験を 3 回繰り返し行ったが、再現性は乏しく、CV=0.44 であった(データ非掲載)。胃内酸度測定検査の再現性を高める方法として、検査食や薬剤などの胃酸分泌刺激物質の使用が報告されている<sup>18-20)</sup>。その中でも、ペンタガストリンは胃内酸度測定検査においてしばしば使用されている胃酸分泌刺激物質である。我々が以前に報告したものも含め、ペンタガストリンを用いた胃内酸度測定検査は良好な再現性を示したとの報告がいくつかある<sup>12,21,22)</sup>。そこで、今回の  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験の検討では、再現性を高めるために、胃酸分泌刺激物質としてペンタガストリンを使用した。

ペンタガストリンによる胃酸分泌刺激状態下での  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験の再現性は、無刺激状態下での  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験の再現性と比較し、CV=0.44 から 0.11 に格段に

改善した。この再現性の改善には、ペンタガストリンの薬理作用が大きく関与しており、ペンタガストリンによる胃酸分泌は内因性壁細胞数を反映しているとされ、毎回、常に最大限胃酸分泌を促すことが報告されている<sup>23)</sup>。また、胃酸分泌刺激状態下での  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験は、最大酸分泌能を反映している EGT と良好な相関関係を示している。加えて、胃酸分泌刺激状態下での  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験は、 $\text{Cmax}$  だけでなく、ある任意の測定時間における  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値を用いても EGT 値と良好な相関関係を示した。特に  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  投与後 20 分における  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値は EGT 値との間で、 $R=0.79$  と良好な相関関係を示した。このことは、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験は  $\text{Ca}^{13}\text{CO}$  投与後 1 回のみの呼気採取で、胃内酸度を測定できることを示唆している。これらの要因から、胃酸分泌刺激状態下での  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験は、より簡便にかつ信頼性の高い胃酸分泌能測定検査法であると考ええる。

さらに、臨床面での有用性に言及するために、PPI 投与によるペンタガストリン刺激  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験の呼気反応の変化を検討した。一週間の PPI 服用によって、EGT で示される実際の胃内酸度( $\text{mEq}/10 \text{ min}$ )の低下に一致して、 $\Delta^{13}\text{CO}_2$  呼気反応は明確に低下した。このことは  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験を PPI の酸分泌抑制効果の効果判定に臨床応用できることを示唆している。現在のところ GERD 患者などにおいて、24 時間 pH モニタリング法が PPI の効果判定に用いられる場合が多い。24 時間 pH モニタリング法は、より詳細に胃内酸状態を評価することが可能であり、食道への異常酸逆

流(食道内 pH<4 時間比率が 4%以上)の有無を正確に評価できるだけでなく、酸逆流と症状との関連についても評価できる方法である。しかしながら、この方法では、pH 測定用の細径カテーテルを経鼻ルートから食道や胃内に留置する必要があるため、被験者に不快感を与え、身体活動の制限が必要となる。一方、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験は、検査時点における胃酸分泌状態を測定したものであり、胃内酸度の日内変動はとらえることはできないが、より非侵襲的にかつ簡便に、PPI の効果判定を行うことができる。

呼気テストを用いて胃酸分泌能を測定、評価しようとする試みは以前よりいくつか報告されているが、いずれも臨床応用されるまでには至っていない。Sack and Stephenson ら<sup>24,25)</sup> は、1985 年にマグネシウムを用いた水素呼気試験を報告した。これは、経口的にマグネシウムが投与された場合、胃内の酸と反応して、水素ガスが発生することを利用した方法であり、発生した水素ガスは胃内の酸を反映するので、発生した水素ガスを測定することにより胃内酸度を評価しようとした方法である。水素ガス濃度は採取した呼気サンプルからガスクロマトグラフィーを用いて測定している。この水素呼気試験では、呼気中の水素ガス濃度と従来法による最大酸分泌刺激量との間で、 $R=0.70$  と比較的良好な相関関係を示した。しかしながら、呼気中に排出される水素濃度は、特に標識されたものではないため、本当にマグネシウムが胃内の酸と反応して発生したものであるかどうか判断することは難しいことが挙げられる。さらに、呼気中の水素濃度は身体の状態によってかなり影響を受けるとされており、特に

腸内細菌が増殖した患者では水素濃度が上昇することが報告されており<sup>26)</sup>、胃酸分泌能を定量的に測定することはできない。加えて、マグネシウム単体は、日本を含め多くの国で医薬品、医薬品添加物として承認されていない薬品であるため、臨床使用へのハードルは極めて高いと考える。一方、今回の検討で用いた  $\text{Ca}^{12}\text{CO}_3$  は制酸剤として広く使用されている薬剤である。また、呼気中の水素ガスを測定するガスクロマトグラフィーは、呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  を測定する赤外分光分析装置ほどは普及していないのが現状である。

Clough and Axon<sup>27)</sup> らは 2008 年に、今回我々が用いた  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  と同様の成分の  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  を用いて、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験が非侵襲的に胃酸分泌最大刺激量を定量的に測定できることを初めて報告した。その報告では、数時間の検査時間中、5 分毎に  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3 500\text{mg}$  を服用する方法(6 g/hr)や、10 分毎に  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3 750\text{mg}$  を服用する方法(9 g/hr)など、大量の  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  を使用することで、投与した  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  と胃酸との間の中和反応を促し、フィードバックによって胃酸分泌を促進させることで、胃酸分泌最大刺激状態に到達している。この方法は、ペンタガストリンなどの胃酸分泌刺激物質などを用いることなく、完全に非侵襲的に最大酸分泌能を評価できる方法である。

しかしながら、この試験は、被験者数が 1 名のみの検討であり、従来法などによる実際の胃内酸度との比較検討がされておらず、検査手順がやや面倒であり、時間がかかるものである。さらに  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  は高価な薬品であり、その  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  の大量の使用は、

コストの面においても実臨床の場に即していない。この以前に報告された  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験と比較すると、我々が今回行った  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験は、ペントガストリン注射を必要とするものの、より短時間で、より簡便に酸分泌能を評価できる方法である。

胃酸分泌無刺激状態下における  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験は再現性に乏しい結果であったが、同試験は測定時点における空腹時胃内酸度をよく反映していた。胃酸分泌無刺激状態下における  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験において、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  投与後 10 分における  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値と貯留胃液の胃内酸度との相関関係は  $R=0.86$  であった（データ未掲載）。 $\text{Cmax}$  値を用いた場合、 $R=0.947$  であるが、実臨床での使用を考えると、簡便な方法が好ましく、貯留胃液の胃内酸度を測定する場合の  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験は、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  服用前の呼気採取と、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  服用後 10 分の時点における呼気採取の計 2 回の呼気採取で実施できるものと思われる。また実臨床においては、胃酸分泌無刺激状態の方が、その時点における患者の病態を表している可能性があり、例えば胸焼け症状を訴える GERD 患者に対して、症状がある時点で  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験を施行することにより、症状のある時点における胃内酸度を把握できる可能性があり、今後の検討課題と思われる。

今回の胃酸分泌無刺激状態下における  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験において、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3 1000\text{mg}$  を投与した場合の  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  時間反応曲線は、ほぼ一定の値( $\Delta^{13}\text{CO}_2$

プラトー値)を認めた。この状態では、投与された  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  によって貯留胃液が完全に中和された後に、新たに追加で生じた胃酸と残存した  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  が反応していることが推測され、貯留胃液の影響を排除したものとなり、むしろ胃酸分泌能を良く反映している可能性がある。被験者の胃内酸度の状態と  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  プラトー値との間に相関関係を確認することができれば、この  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  プラトー値を指標とすることで、胃内酸度を測定、評価できる可能性があると考ええる。

ペンタガストリン刺激  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験は、今回の検討から、ペンタガストリン注射前の呼気と、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  服用後 20 分の時点における呼気採取の計 2 回の呼気採取のみで、胃酸分泌刺激状態下における胃酸分泌量を測定評価できる簡便な検査法であるといえる。さらに、例えば GERD 患者において、実際に PPI が十分に胃酸分泌を抑制できているかどうかの効果判定に用いることができる。胃酸分泌を刺激しても  $^{13}\text{CO}_2$  の呼気反応を認めなければ、PPI によって胃酸分泌が十分に抑制できていることが示唆され、その状態においても GERD 症状を訴える患者においては、GERD 以外の他疾患の可能性がある、症状の原因が胃酸なのか、それとも別の要因が関与しているのかの鑑別に用いることができる。また、以前より胃酸関連疾患と胃内酸度の傾向が報告されており<sup>9)</sup>、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験は胃内酸度を測定することにより、胃酸関連疾患の診断や病態解明、治療方針の決定に幅広く利用できるものと考ええる。

今回の検討では胃酸分泌刺激方法として、ペンタガストリン筋肉注射を用いたが、経口的に胃酸分泌を刺激する方法を開発することができれば、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験はより非侵襲的な方法になると思われ、今後検討していく必要があると考える。

## 結論

$\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験は胃内酸度を鋭敏に反映しており、簡便に、かつ非侵襲的に胃内酸度を定量的に測定することができ、臨床的に胃酸関連疾患の病態解明や治療方針の決定や、PPI などの酸分泌抑制剤の効果判定などに応用できる可能性が示唆された。

$\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験の再現性を高めるための方法として、ペンタガストリン筋肉注射に代わる胃酸分泌刺激方法として、例えばテスト食などによる経口的な胃酸分泌刺激方法を開発することができれば、 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験はより非侵襲的な検査法となり、臨床の場に広く普及する可能性があると思われた。



## 文献

- 1 Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-1456
- 2 Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR 3rd, Rodriguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 95-105
- 3 St anghellini V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999; 231: 20-28
- 4 Fujiwara Y, Higuchi K, Watanabe Y, Shiba M, Watanabe T, Tominaga K, Oshitani N, Matsumoto T, Nishikawa H, Arakawa T. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux disease symptoms in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 26-29

- 5 Fujimoto K, Iwakiri R, Okamoto K, Oda K, Tanaka A, Tsunada S, Sakata H, Kikkawa A, Shimoda R, Matsunaga K, Watanabe K, Wu B, Nakahara S, Ootani H, Ootani A. Characteristics of gastroesophageal reflux disease in Japan: increased prevalence in elderly women. *J Gastroenterol* 2003; 38 Suppl 15: 3-6
- 6 Ohara S, Kouzu T, Kawano T, Kusano M. Nationwide epidemiological survey regarding heartburn and reflux esophagitis in Japanese. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2005;102: 1010-1024
- 7 Inamori M, Togawa J, Nagase H, Abe Y, Umezawa T, Nakajima A, Saito T, Ueno N, Tanaka K, Sekihara H, Kaifu H, Tsuboi H, Kayama H, Tominaga S, Nagura H. Clinical characteristics of Japanese reflux esophagitis patients as determined by Los Angeles classification. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 172-176
- 8 Bell NJ, Burget D, Howden CW, Wilkinson J, Hunt RH. Appropriate acid suppression for the management of gastrooesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51 Suppl 1: 59-67

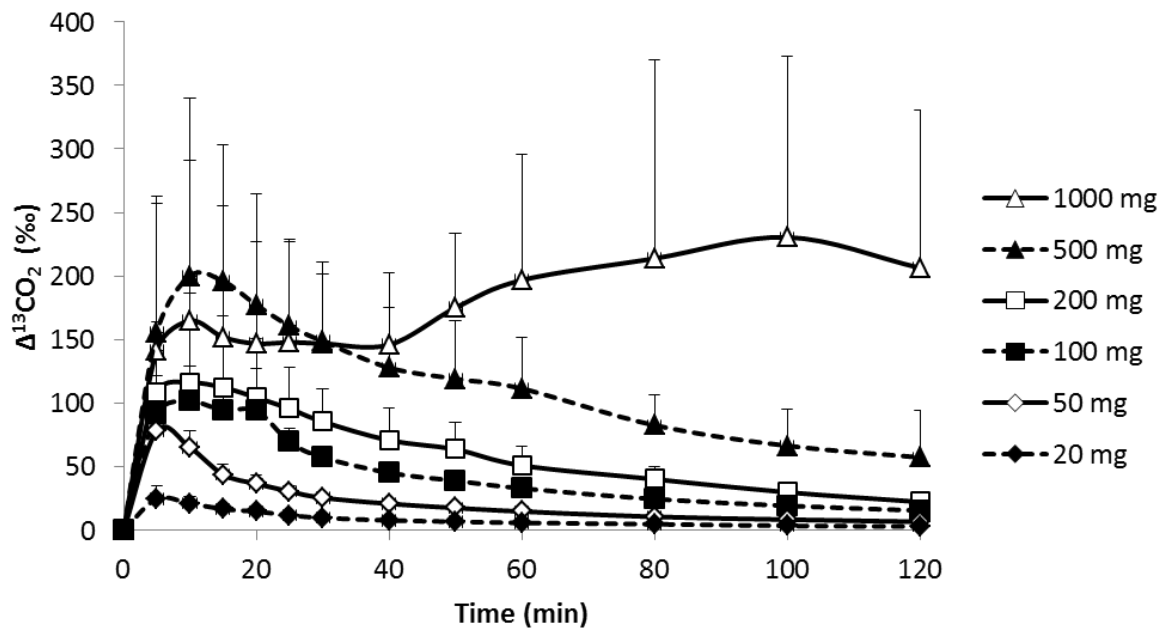
- 9 Kwiecien S, Konturek SJ. Gastric analysis with fractional test meals (ethanol, caffeine, and peptone meal), augmented histamine or pentagastrin tests, and gastric pH recording. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54: 69-82.
- 10 Kay AW. Effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCl; an augmented histamine test. *Br Med J* 1953; 2: 77-80.
- 11 Johnston D, Jepson K. Use of pentagastrin in a test of gastric acid secretion. *Lancet* 1967; 2: 585-8.
- 12 Iijima K, Ohara S, Sekine H, Koike T, Kubota Y, Kato K, Asaki S, Toyota T. A new endoscopic method of gastric acid secretory testing. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2113-8
- 13 Klein PD, Malaty HM, Martin RF, Graham KS, Genta RM, Graham DY. Noninvasive detection of *Helicobacter pylori* in clinical practice: the  $^{13}\text{C}$  urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 690-4
- 14 Y. Ghooos, B. Geypens, B. Maes, M. Hiele, P. Rutgeerts.  $^{13}\text{CO}_2$ -breath tests for clinical diagnosis.  *$^{13}\text{C}$  Medicine* 1993; Supplementary volume : 84-92
- 15 Card WI, Marks IN. The relationship between the acid output of the stomach following “maximal” histamine stimulation and the parietal cell mass. *Clin Sci* 1960; 19: 147-63.

- 16 Inada M, Kunizaki J, Tobita K, Akamatsu S, Sato H. Calcium[<sup>13</sup>C]carbonate breath test for quantitative measurement of total gastric acid in rats. *Scand J gastroenterol* 2012; 47: 148-154
- 17 White WD, Juniper K. Repeatability of gastric analysis. *Dig Dis* 1973; 18: 7-13.
- 18 Lawrie JH, Forrest AP. The measurement o gastric acid. *Postgrad Med J* 1965; 41: 408-17.
- 19 Kay AW. Effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCl; an augmented histamine test. *Br Med J* 1953; 2: 77-80.
- 20 Ward S, Gillespie IE, Passaro EP, Grossman ML. Comparison of histalog and *Gastroenterology* 1963; 44: 620-6.
- 21 Study MP. Pentagastrin as a stimulant of maximal gastric acid response in man. A multicenter pilot study. *Lancet* 1967; 1: 291-5
- 22 Johnston D, Jepson K. Use of pentagastrin in a test of gastric acid secretion. *Lancet* 1967; 2: 585-8.
- 23 Card WI, Marks IN. The relationship between the acid output of the stomach following “maximal” histamine stimulation and the parietal cell mass. *Clin Sci* 1960; 19: 147-63.

- 24 Sack DA, Stephensen CB. Liberation of hydrogen from gastric acid following administration of oral magnesium. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 1127-33.
- 25 Stephensen CB, Leon-Barua R, Sack RB, Sack DA. Comparison of noninvasive breath hydrogen test for gastric acid secretion to standard intubation test in adults. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 973-7.
- 26 Armbrecht U, Bosaeus I, Gillberg R, Seeberg S, Stockbruegger R. Hydrogen (H<sub>2</sub>) breath test and gastric bacteria in acid-secreting subjects and in achlorhydric and postgastrectomy patients before and after antimicrobial treatment. *Scand J Gastroenterol*. 1985 Sep; 20(7): 805-13.
- 27 Michael R.I. Clough, Anthony T.R. Axon. The calcium carbonate breath test, a noninvasive test of stimulated gastric acid secretion: preliminary communication. *European J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 266-272

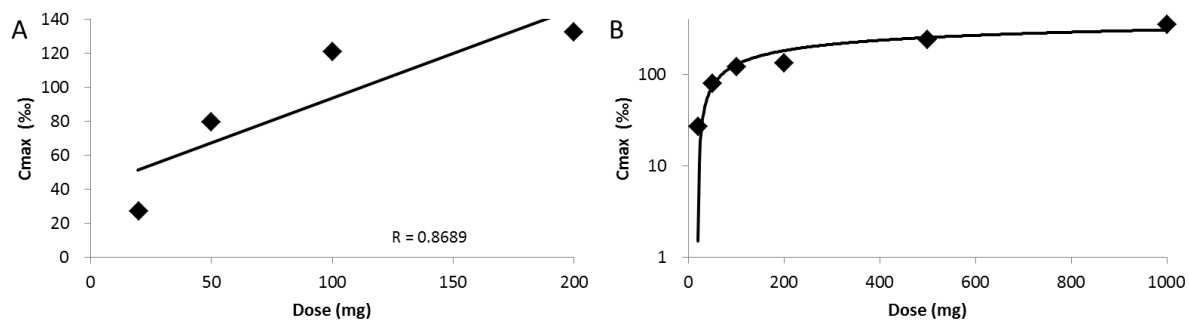
図 1;  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  投与(20mg、50mg、100mg、200mg、500mg、1000mg)後の呼気中

$\Delta^{13}\text{CO}_2$  時間曲線



平均±標準偏差 n = 6

図 2; 最大呼気中  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値(Cmax)と  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  投与量の相関関係



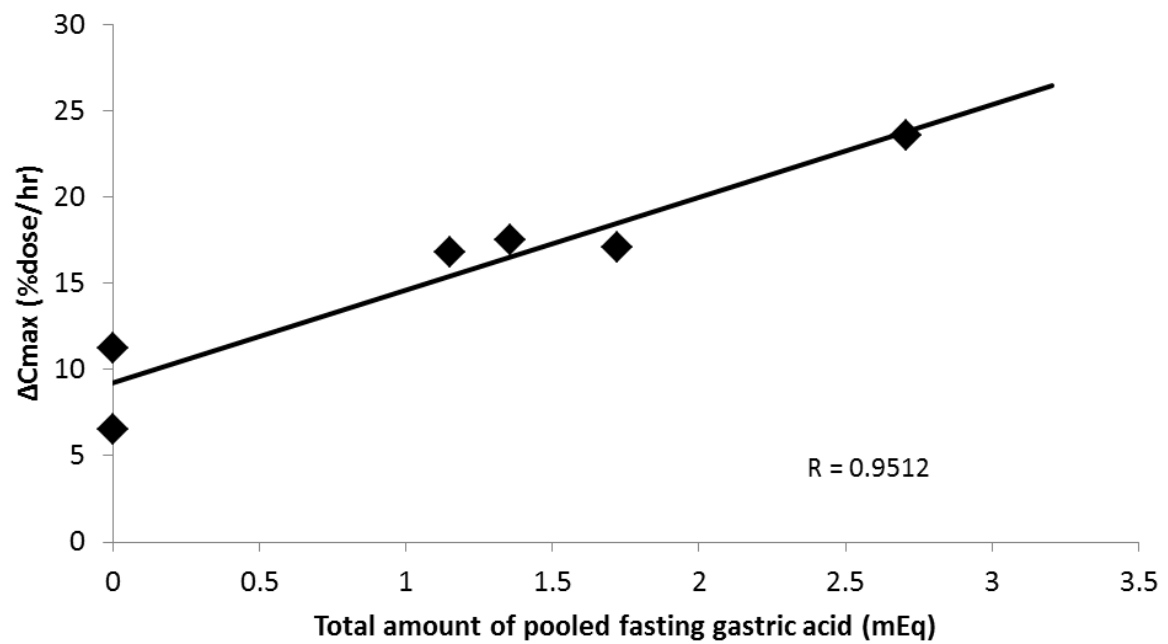
A;  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  用量 20mg から 200mg の間における Cmax と  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  の相関関係。

B;  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  用量 20mg から 1000mg の間における Cmax と  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  の相関関係。

$\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  用量 200mg までの間で Cmax と  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  用量の間で極めて良好な相関関係

を認めた( $r=0.87$ 、 $n = 6$ )。

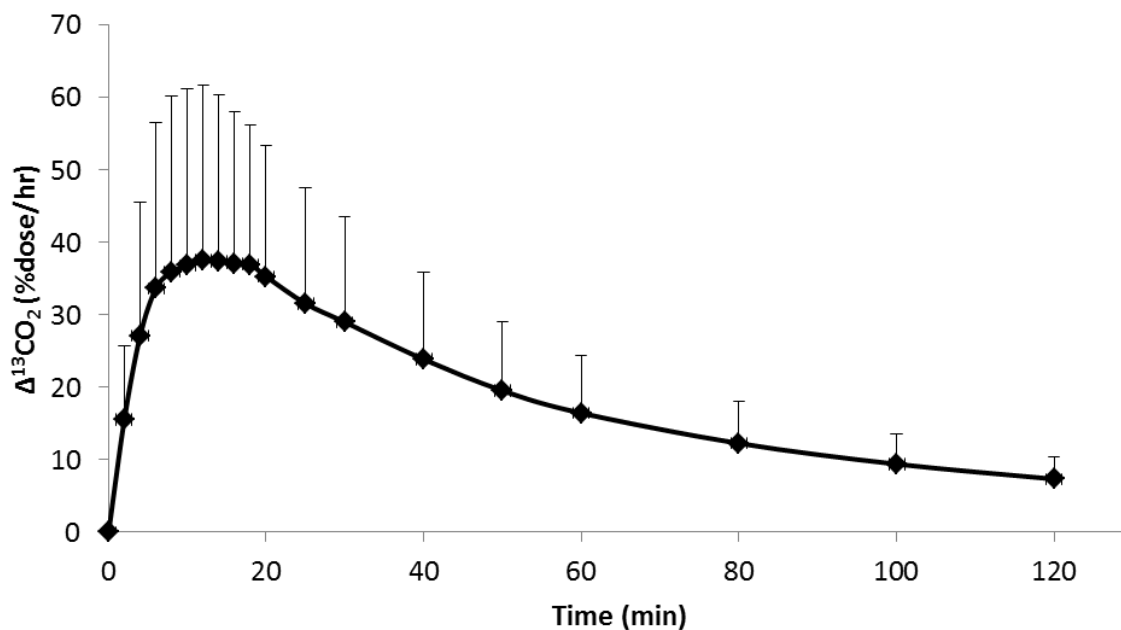
図 3;  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  200mg 投与時の  $\text{C}_{\text{max}}$  と空腹時貯留胃液の胃酸度との相関関係



きわめて良好な相関関係を認めた( $r=0.95$ 、 $n = 6$ )。

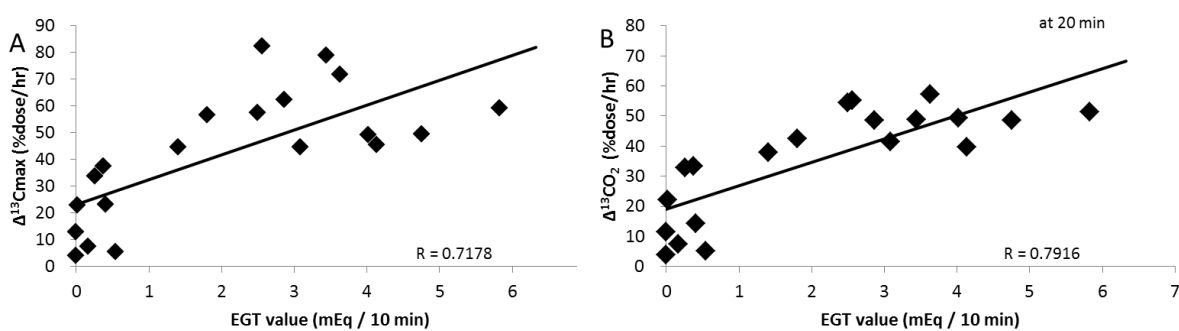


図 4;  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  500mg 投与時のペントガストリン刺激下呼気中  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  時間曲線



平均±標準偏差 n = 19

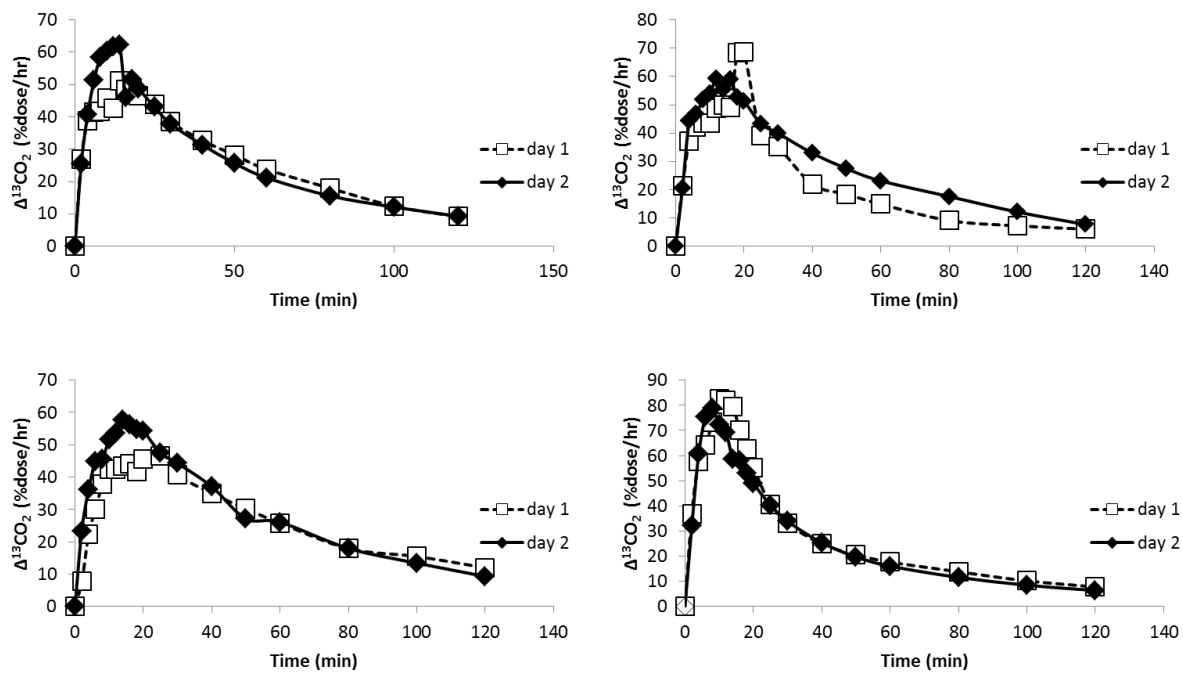
図 5; ペントガストリン刺激  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験と内視鏡的ガストリン刺激試験 (endoscopic gastrin test: EGT)の相関関係



A; 呼気中 Cmax と EGT 値の相関関係( $r=0.71$ )

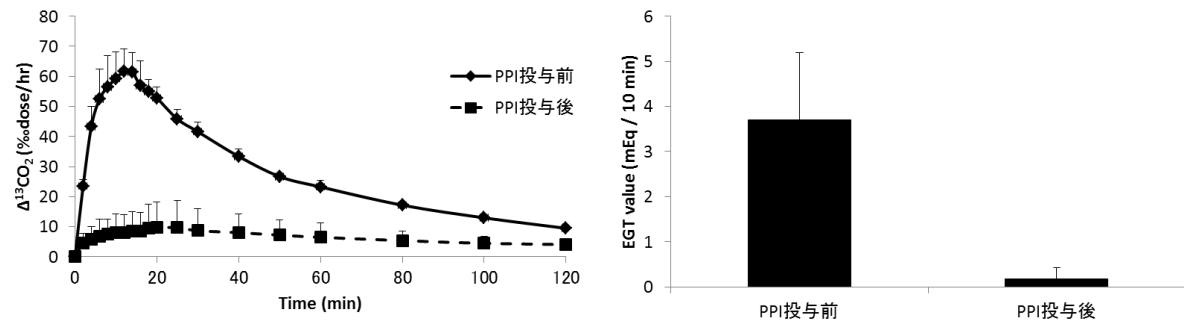
B;  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  投与後 20 分における  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  値と EGT 値の相関関係( $r=0.79$ ) n = 19

図 6; ペンタガストリン刺激  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験の再現性



4名の健常成人男性に対してそれぞれ2回のペンタガストリン刺激  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験を施行した。各々の $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 時間曲線を示す。 $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$ 投与後20分における $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 値の変動係数は0.11(0.04-0.20)であった。

図 7; ラベプラゾール投与によるペンタガストリン刺激  $\text{Ca}^{13}\text{CO}_3$  呼気試験と内視鏡的ガストリン刺激試験(endoscopic gastrin test: EGT)への影響



A; ラベプラゾール投与前後でのペンタガストリン刺激下における  $\Delta^{13}\text{CO}_2$  時間曲線。

B; ラベプラゾール投与前後における EGT 値の変化。

平均±標準偏差 n = 4